

氏名	李 威
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第3579号
学位授与年月日	平成11年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学 位 論 文 名	Promotion of MCl-Black-Reiter male rat bladder carcinogenesis by dimethylarsinic acid (ジメチルアルシン酸のNBRラット膀胱発癌におけるプロモーション 作用に関する研究)
論文審査委員	主 査 教 授 福島 昭治 副主査 教 授 岸本 武利 副主査 教 授 圓藤 吟史

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ヒ素は環境中に広く存在し、疫学的にそのヒトに対する発癌性が明らかとなっている。有機ヒ素化合物のジメチルアルシン酸(DMAA)は体内に取り込まれた無機ヒ素の主な尿中代謝物である。ラットにおけるDMAAの強い膀胱発癌促進作用を明らかにし、さらにDMAA10ppmからの用量相関性を伴った強い膀胱発癌促進作用と細胞増殖亢進作用を明らかにしてきた。今回は、 α -2uグロブリンの欠損した膀胱発癌性抵抗性のNBRラットにおけるDMAAの膀胱発がんプロモーション作用について検討した。

【方法】実験1：9～14週齢の雄性、NBRラット16匹を2組に分け、N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine(BBN)を0.05%濃度で飲料水にて、4週間投与後、第1群には100ppmのDMAAを飲料水にて32週間投与し、第2群は、BBN処置のみの対照群とし、動物を屠殺し、膀胱病変を検索した。屠殺前には早朝に強制採尿し、ヒ素濃度及びpHを検索した。実験2：実験1でNBRラットと雄性F344、WSラットを用いて、NBRラットの腎尿細管における α -2uグロブリン存在を検索するために抗 α -2uグロブリン抗体を用いて、免疫組織化学的に検査を行った。

【結果】実験1：DMAA投与組と対照群で最終体重、膀胱重量及び平均飲水量に差異は認められなかった。膀胱の前癌病変によるPN過形成の発生頻度および1匹あたりの数は、DMAA投与群でそれぞれ75%、1.1個で、対照群の0%、0個に比べ有意に増加していた。膀胱癌のそれは、DMAA投与群で38%、0.8個で対照群の0%、0個に比べ増加傾向を示した。また、細胞増殖の指標であるのBrdU labeling indexはDMAA投与群で有意な増加を示した。DMAA投与組では対照群に比較して尿中のDMAA、メチル化代謝物であるトリメチルアルシンオキサイド(TMAO)濃度とも有意な増加を認めた。さらに未同定の尿中ヒ素代謝物(peak 1と2)の量も、DMAA投与組で有意な増加を示した。DMAAの投与した組では尿のpHに変化は認められなかった。実験2：F344とWSラットにおいては、 α -2uグロブリンの免疫染色陽性を示し、NBRラットの腎尿細管では全くなかった。NBRラットにおける α -2uグロブリンの欠損を認めた。

【結論】DMAAは膀胱発がん抵抗性のNBRラットにおいても、強い膀胱発がんプロモーション作用を示すことが明らかになった。かつそれらのプロモーション作用には α -2uグロブリン存在が関与していることがなかった。今回の膀胱発がんプロモーション作用を未同定の尿中ヒ素代謝物(peak 1と2)の量が関与することも考えられる。

論文審査の結果の要旨

有機ヒ素化合物のdimethylarsinic acid(DMAA)はF344ラット膀胱に対して発癌プロモーション作用を発揮する。しかし、その作用は α -2uグロブリンを産生するラット特有の現象である可能性がある。そこで、本研究は α -2uグロブリンの欠損したNCI-Black-Reiter(NBR)ラットを用いて、DMAAの膀胱発癌プロモーション作用を検討したものである。

実験にはNBRラット雄性9～14週齢16匹を用い、膀胱発癌物質のN-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine(BBN)を0.05%濃度で4週間飲料水投与した後DMAAを100ppmの濃度で32週間飲料水にて投与した。発生した膀胱病変を対照群と比較、検討した。膀胱上皮における細胞増殖に関しては、免疫組織化学的に5-bromo-2'-deoxyuridine(BrdU) 標識細胞を指標として検索した。また、尿中pH及びヒ素濃度を測定した。さらにNBRラット腎尿細管内における α -2uグロブリンの存在を免疫組織化学的に検索した。その結果、膀胱の前癌病変である乳頭状あるいは結節状過形成の発生頻度及び発生個数は、DMAA投与群で対照群に比較して有意に増加し、膀胱癌のそれらは増加傾向を示した。また単純性過形成を示す膀胱粘膜におけるBrdU標識細胞率は対照群と比較して有意な増加を認めた。さらにDMAA投与群では尿中のDMAA濃度、未同定の尿中ヒ素代謝物(peak 1と2)の量とも有意な増加を示した。なお、尿pH及びNaイオン濃度に変化はみられなかった。一方、NBRラットの腎尿細管における α -2uグロブリン免疫染色は陰性を示し、 α -2uグロブリンの欠損が明らかにされた。

以上、DMAAはNBRラットに対しても、膀胱発癌プロモーション作用を示すことが明らかにされた。かつそのプロモーション作用には α -2uグロブリンの関与が否定され、その存在が必要な他の膀胱発癌プロモーターとは異なることが明らかにされた。これらの研究成果はラット膀胱発癌におけるDMAAの発癌プロモーション作用を解明する上で貢献するところが大きく、かつヒ素化合物の膀胱発癌作用を究明する一端として意義のある研究である。よって、著者は博士(医学)の学位を授与するに値するものと認められた。